



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 691 477 A5

⑫ Int. Cl. 7: C 07 D 307/87
A 61 K 031/34
A 61 J 003/10

Erfolgspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ Gesuchsnummer: 00321/01

⑬ Inhaber:
H. Lundbeck A/S, 7-9 Otiliavej,
DK-2500 Kopenhagen-Valby (DK)

⑪ Anmeldungsdatum: 22.02.2001

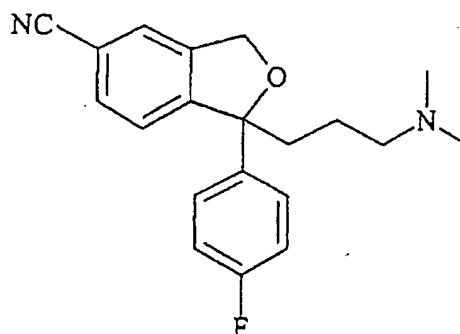
⑭ Erfinder:
Hans Petersen, Guldagervej 11,
2720 Vanlose (DK)
Klaus Peter Bøsego, Horsholm Park 16, 2.tv,
2970 Horsholm (DK)
Per Holm, Grondals Parkvej 54,
2720 Vanlose (DK)

⑪ Patent erteilt: 31.07.2001

⑬ Vertreter:
E. Blum & Co. Patentanwälte, Vorderberg 11,
8044 Zürich (CH)

⑭ Verfahren zur Herstellung von kristalliner Citaloprambase.

⑭ Die vorliegende Erfindung betrifft die kristalline Base des gut bekannten antidepressiven Wirkstoffs Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, Formulierungen dieser Base, ein Verfahren zur Herstellung gereinigter Salze von Citalopram, wie das Hydrobromid, unter Verwendung der Base, die durch dieses Verfahren erhaltene Salze und Formulierungen, welche solche Salze enthalten.



(1)

BEST AVAILABLE COPY



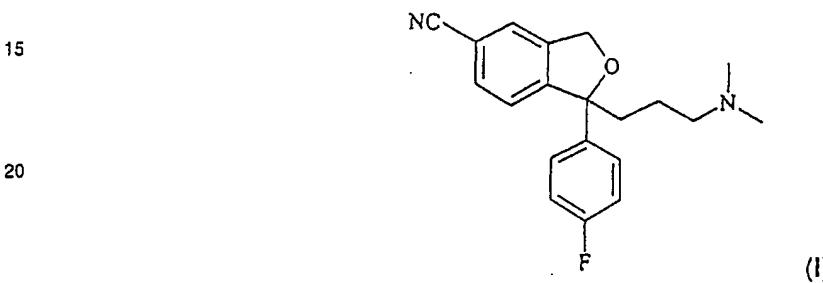
CH 691 477 A5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die kristalline Base des gut bekannten antidepressiven Wirkstoffs Citalopram, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitril, Formulierungen dieser Base, ein Verfahren zur Herstellung gereinigter Salze von Citalopram, wie das Hydrobromid, unter Verwendung der Base, die mittels dieses Verfahrens erhaltenen Salze und Formulierungen, welche solche Salze enthalten.

Hintergrund der Erfindung

10 Citalopram ist ein bekannter antidepressiver Wirkstoff, der nun seit einigen Jahren auf dem Markt ist und die folgende Struktur aufweist:



Es ist ein selektiver, zentral wirkender Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) Wiederaufnahmehinhibitor, der entsprechend antidepressive Wirkungen aufweist. Die antidepressive Wirkung der Verbindung wurde in verschiedenen Publikationen beschrieben, z.B. J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295, und A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486. Es wurde ferner offenbart, dass die Verbindung bei der Behandlung von Demenz und cerebrovaskulären Krankheiten Wirkungen zeigt, EP-A 474 580.

30 Citalopram wurde erstmals in DE 2 657 013 offenbart, welche US 4 136 193 entspricht. Diese Patentveröffentlichung beschreibt die Herstellung von Citalopram mittels eines Verfahrens und skizziert ein weiteres Verfahren, welches für die Herstellung von Citalopram verwendet werden kann. Das hergestellte Citalopram wurde als Oxalat- bzw. als Hydrobromid- und Hydrochloridsalz isoliert. Außerdem wurde die Citaloprambase als ein Öl (B.P. 175 C/0.03 mmHg) erhalten. Citalopram wird als Hydrobromid bzw. Hydrochlorid vermarktet.

35 Eine Anzahl Verfahren zur Herstellung von Citalopram sind offenbart worden. In vielen von diesen ist der letzte Schritt des Verfahrens eine Konversion einer von Cyano unterschiedlichen Gruppe in der Stellung 5 des direkten Analogon von Citalopram zu einer 5-Cyanogruppe. Daher wurde Citalopram hergestellt mittels:

40 Austausch von 5-Halogen, oder $5-\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}$ - durch Cyano- (DE 2 657 013 und gleichzeitig anhängige WO 00/1 926 und WO 00/113 648),

45 Konversion einer 5-Amido- oder 5-Estergruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19513),

Konversion einer 5-Aminogruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 98/19 512),

Konversion einer 5-Formylgruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 99/00 548),

Konversion einer 5-Oxazoliny- oder 5-Thizolinygruppe zu einer 5-Cyanogruppe (WO 00/23 431).

50 Andere Verfahren zur Herstellung von Citalopram umfassen Austausch der 5-Bromogruppe von 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromide durch eine 5-Cyanogruppe gefolgt von einer Alkylierung mit 3-(N,N-Dimethylamino)propyl-halogenid (DE 2 657 013 und WO 98/19 511).

Viele dieser oben erwähnten Verfahren haben den Nachteil, dass die Trennung der während dem Verfahren gebildeten Zwischenprodukte vom Endprodukt schwierig ist (die oben erwähnten Zwischenprodukte oder frühere Zwischenprodukte) und folglich umfassende Reinigungsverfahren, die zu einem Verlust von Citalopram führen, notwendig sind, um das Endprodukt in der erforderlichen Qualität zu erhalten.

55 Es wurde nun gefunden, dass die Citaloprambase als ein sehr gutes und reines kristallines Produkt erhalten werden kann, welches einfach zu handhaben ist und geeigneterweise zu Tabletten und anderen pharmazeutischen Formen formuliert werden kann. Außerdem wurde überraschend gefunden, dass eine sehr gute und wirksame Reinigung von Citalopram während der Herstellung von Citalopram (z.B. des Hydrobromid- oder Hydrochloridsalzes) mittels Kristallisation der Base und gegebenenfalls danach Bildung eines Salzes der Base erhalten werden kann.

60 Dieses Reinigungsverfahren ist besonders geeignet zur Entfernung von Zwischenprodukten, welche bezüglich Struktur dem Citalopram sehr verwandt sind, insbesondere Verbindungen, welche sich von Citalopram nur durch den Substituenten an der Position 5 des Isobenzofuranrings unterscheiden und Zwi-

schenprodukte, welche dem Citalopram sehr ähnliche physikalisch/chemische Eigenschaften aufweisen z.B. 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydro-isobenzofurane, welche an der Position 5 des Isobenzofuranrings ein Halogen (insbesondere Brom oder Chlor), ein Amid oder einen Ester aufweisen oder 1-(4-Fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromid oder Chlorid.

5 Zusammenfassung der Erfindung

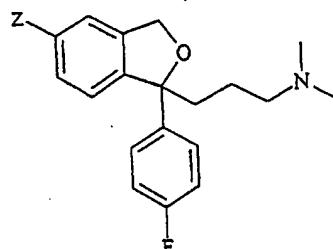
Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung eines Citalopramsalzes, vorzugsweise das Hydrobromid oder Hydrochlorid, zur Verfügung, in welchem die freie Base von Citalopram als kristalline Form ausgefällt wird, gegebenenfalls einmal oder mehrere Male umkristallisiert und dann in eine pharmazeutisch annehmbares Citalopramsalz überführt wird.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung das reine kristalline Salz, vorzugsweise das Hydrobromid oder Hydrochlorid, hergestellt gemäss einem Verfahren der Erfindung.

Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram, dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase freigesetzt und in kristalliner Form ausgefällt, gegebenenfalls ein oder mehrere Male umkristallisiert und dann in ein Salz davon überführt wird.

Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Base des Citaloprams aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung des Citaloprams freigesetzt wird.

Ganz besonders betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Citaloprambase oder eines Salzes von Citalopram, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine oder mehrere Verunreinigungen der Formel (II)



(II)

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

1620

1625

1630

1635

1640

1645

1650

1655

1660

1665

1670

1675

1680

1685

1690

1695

1700

1705

1710

1715

1720

1725

1730

1735

1740

1745

1750

1755

1760

1765

1770

1775

1780

1785

1790

1795

1800

1805

1810

1815

1820

1825

1830

1835

1840

1845

1850

1855

1860

1865

1870

1875

1880

1885

1890

1895

1900

1905

1910

1915

1920

1925

1930

1935

1940

1945

1950

1955

1960

1965

1970

1975

1980

1985

1990

1995

2000

2005

2010

2015

2020

2025

2030

2035

2040

2045

2050

2055

2060

2065

2070

2075

2080

2085

2090

2095

2100

2105

2110

2115

2120

2125

2130

2135

2140

2145

2150

2155

2160

2165

2170

2175

2180

2185

2190

2195

2200

2205

2210

2215

2220

2225

2230

2235

2240

2245

2250

2255

2260

2265

2270

2275

2280

2285

2290

2295

2300

2305

2310

2315

2320

2325

2330

2335

2340

2345

2350

2355

2360

2365

2370

2375

2380

2385

2390

2395

2400

2405

2410

2415

2420

2425

2430

2435

2440

2445

2450

2455

2460

2465

2470

2475

2480

2485

2490

2495

2500

2505

2510

2515

2520

2525

2530

2535

2540

2545

2550

2555

2560

2565

2570

2575

2580

2585

2590

2595

2600

2605

2610

2615

2620

2625

2630

2635

2640

2645

2650

2655

2660

2665

2670

2675

2680

2685

2690

2695

2700

2705

2710

2715

2720

2725

2730

2735

2740

2745

2750

2755

2760

2765

2770

2775

2780

2785

2790

2795

2800

2805

2810

2815

2820

2825

2830

2835

2840

2845

2850

2855

2860

2865

2870

2875

2880

2885

2890

2895

2900

2905

2910

2915

2920

2925

2930

2935

2940

2945

2950

2955

2960

2965

2970

2975

2980

2985

2990

2995

3000

3005

3010

3015

3020

3025

3030

3035

3040

3045

3050

3055

3060

3065

3070

3075

3080

3085

3090

3095

3100

3105

3110

3115

3120

3125

3130

3135

3140

3145

3150

3155

3160

3165

3170

3175

3180

3185

3190

3195

3200

3205

3210

3215

3220

3225

3230

3235

3240

3245

3250

3255

3260

3265

3270

3275

3280

3285

3290

3295

3300

3305

3310

3315

3320

3325

3330

3335

3340

3345

3350

3355

3360

3365

3370

3375

3380

3385

3390

3395

3400

3405

3410

3415

3420

3425

3430

3435

3440

3445

3450

3455

3460

3465

3470

3475

3480

3485

3490

3495

3500

3505

3510

3515

3520

3525

3530

3535

3540

3545

3550

3555

3560

3565

3570

3575

3580

3585

3590

3595

3600

3605

3610

3615

3620

3625

3630

3635

3640

3645

3650

3655

3660

3665

3670

3675

3680

3685

3690

3695

3700

3705

3710

3715

3720

3725

3730

3735

3740

3745

3750

3755

3760

3765

3770

3775

3780

3785

3790

3795

3800

3805

3810

3815

3820

3825

3830

3835

3840

3845

3850

3855

3860

3865

3870

3875

3880

3885

3890

3895

3900

3905

3910

3915

3920

3925

3930

3935

3940

3945

3950

3955

3960

3965

3970

3975

3980

3985

3990

3995

4000

4005

4010

4015

4020

4025

4030

4035

4040

4045

4050

4055

4060

4065

4070

4075

4080

4085

4090

4095

4100

4105

4110

4115

4120

4125

4130

4135

4140

4145

4150

4155

4160

4165

4170

4175

4180

4185

4190

4195

4200

4205

4210

4215

4220

4225

4230

4235

4240

4245

4250

4255

4260

4265

4270

4275

4280

4285

4290

4295

4300

4305

4310

4315

4320

4325

4330

4335

4340

4345

4350

4355

4360

4365

4370

4375

4380

4385

4390

4395

4400

4405

4410

4415

4420

4425

4430

4435

4440

4445

4450

4455

4460

4465

4470

4475

4480

4485

4490

4495

4500

4505

4510

4515

4520

4525

4530

4535

4540

4545

4550

4555

4560

4565

4570

4575

4580

4585

4590

4595

4600

4605

4610

4615

4620

4625

4630

4635

4640

4645

4650

4655

4660

4665

4670

4675

4680

4685

4690

4695

4700

4705

4710

4715

4720

4725

4730

4735

4740

4745

4750

4755

4760

4765

4770

4775

4780

4785

4790

4795

4800

4805

4810

4815

4820

4825

4830

4835

4840

4845

4850

4855

4860

4865

4870

4875

4880

4885

4890

4895

4900

4905

4910

4915

4920

4925

4930

4935

4940

4945

4950

4955

4960

4965

4970

4975

4980

4985

4990

4995

5000

5005

5010

5015

5020

5025

5030

5035

5040

5045

5050

5055

5060

5065

5070

5075

5080

5085

5090

5095

5100

5105

5110

5115

5120

5125

5130

5135

5140

5145

5150

5155

5160

5165

5170

5175

5180

5185

5190

5195

5200

5205

5210

5215

5220

5225

5230

5235

5240

5245

5250

5255

5260

5265

5270

5275

5280

5285

5290

5295

5300

5305

5310

5315

5320

5325

5330

5335

5340

5345

5350

5355

5360

5365

5370

5375

5380

5385

5390

5395

5400

5405

5410

5415

5420

5425

5430

5435

5440

5445

5450

5455

5460

5465

5470

5475

5480

5485

5490

5495

5500

5505

5510

5515

5520

5525

5530

5535

5540

5545

5550

5555

5560

5565

5570

5575

5580

5585

5590

5595

5600

5605

5610

5615

5620

5625

5630

5635

5640

5645

5650

5655

5660

5665

5670

5675

5680

5685

5690

5695

5700

5705

5710

5715

5720

5725

5730

5735

5740

5745

5750

5755

5760

5765

5770

5775

5780

5785

5790

5795

5800

5805

5810

5815

5820

5825

5830

5835

5840

5845

5850

5855

5860

5865

5870

5875

5880

5885

5890

5895

5900

5905

5910

5915

5920

5925

5930

5935

oder eines aus dieser Base hergestellten Hydrobromid- oder Hydrochloridsalzes zur Verfügung gestellt. Vorteilhaft dient die Formulierung der oralen Verabreichung.

Die Formulierungen gemäss der Erfindung können mittels Komprimieren des Citalopram in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln hergestellt werden. Alternativ können ein 5 nasses Granulat oder ein Schmelzgranulat von Citalopram, gegebenenfalls in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln, zum Komprimieren von Tabletten verwendet werden.

Insbesondere enthält die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung das Racemat der Citaloprambase, des Citalopramhydrochlorids oder des Citalopramhydrobromids.

Die kristalline Base von Citalopram ist vorteilhaft mehr als 99,8% w/w rein, am vorteilhaftesten mehr 10 als 99,9% w/w rein (Signalfläche). Der Schmelzpunkt ist vorteilhaft ein Bereich innerhalb 90–93°C, am vorteilhaftesten 91–92°C (DSC; Beginn, offene Kapsel) oder er liegt zwischen 92 und 94°C, vorteilhafter 92,5 und 93,5°C (DSC; Beginn, geschlossene Kapsel). Die kristalline Base von Citalopram liegt vorteilhaftweise in Razematform vor.

Die Ausdrücke «ungereinigtes Salz» und «ungereinigte Mischung» beziehen sich auf die Tatsache, 15 dass das Salz bzw. die Mischung Verunreinigungen umfassen, insbesondere Verunreinigungen der Formel II, welche entfernt werden müssen oder deren Entfernung wünschenswert ist.

Das ungereinigte Salz kann ein Salz sein, das direkt aus der Reaktionsmischung getrennt wurde oder 20 die ungereinigte Reaktionsmischung kann einer anfänglichen Reinigung unterzogen werden sein, z.B. einer Umkristallisierung und/oder Behandlung mit Aktivkohle oder Kieselsäuregel, und das Salz kann durch nachfolgende Behandlung mit einer Säure unter Verwendung von Methoden, die im Fachgebiet bekannt sind, gebildet werden. Das Salz kann mittels Ausfällung isoliert werden oder es kann in einem Lösungsmittel vorliegen, z.B. in einer Mischung, die direkt aus der Synthese des Salzes resultiert.

In gleicher Weise kann die ungereinigte Mischung umfassend Citalopram direkt aus der Synthese der 25 Verbindungen gemäss einem der oben erwähnten Verfahren erhalten werden oder sie kann einer anfänglichen oder gleichzeitigen Reinigung unterzogen werden sein, d.h. einer Umkristallisation, Behandlung mit Aktivkohle oder Kieselsäuregel.

Die Base von Citalopram kann aus dem ungereinigten Salz freigesetzt werden mittels Lösen des ungereinigten Salzes in einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel und dann Zuge 30 gabe einer Base. Das organische Lösungsmittel kann Toluol, Ethylacetat oder ein anderes geeignetes Lösungsmittel sein und die Base kann jede geeignete Base sein, vorteilhaft NAOH oder NH₃. Ebenso kann die Base von Citalopram, falls notwendig, aus einer ungereinigten Mischung enthaltend Citalopram mittels Behandlung mit einer Base freigesetzt werden.

Ungereinigte Mischungen, enthaltend Citaloprambase, können weiterer Reinigung oder Extraktion unterzogen werden, bevor die Base in kristalliner Form ausgefällt wird. Die Base vom Citalopram kann isoliert werden mittels Trennung der organischen Phase, Verdampfen des Lösungsmittels, um die Base 35 am wahrscheinlichsten als ein Öl zu erhalten, und dann Kristallisation der freien Base aus einem aprotischen Lösungsmittel, wie einem Alkan, beinhaltend N-Heptan, Hexan und Isooctan und hoch- und tief-siedende Petrolether und substituierte Aromaten, inklusive Toluol und Xylol. Kristalline Citaloprambase kann aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

40 Die pharmazeutisch annehmbaren Salze vom Citalopram, wie das Hydrobromid oder Hydrochlorid, können mittels Verfahren, die im Fachgebiet bekannt sind, hergestellt werden. Daher kann die Base entweder mit der berechneten Menge der Säure in einem wassermischbaren Lösungsmittel, wie Aceton oder Ethanol, mit folgender Isolation des Salzes mittels Konzentration und Abkühlung oder mit einem Überschuss Säure in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Ethylether, Ethylacetat oder Dichlormethan, wodurch sich das Salz spontan abtrennt, zur Reaktion gebracht werden. Das Hydrobromid oder Hydrochlorid von Citalopram, das gemäss einem Verfahren der Erfindung erhalten wurde, hat eine sehr hohe Reinheit. Es ist vorteilhafterweise mehr als 99,8% rein, noch vorteilhafter weist 45 es mehr als 99,9% Reinheit auf. Andere Salze des Citaloprams, z.B. das Oxalat, können ebenfalls in einer sehr reinen Form mittels dieses Verfahrens erhalten werden.

50 Die Cyanid-Austauschreaktionen, die oben erwähnt wurden, können, wie in den oben erwähnten Patentanmeldungen beschrieben, ausgeführt werden.

Insbesondere wenn Z Halogen ist oder CF₃(CF₂)_nSO₂-O-, worin n eine ganze Zahl im Bereich 0–8 (inklusive) ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe mittels Reaktion mit einer Cyanidquelle ausgeführt werden, z.B. KCN, NaCN, CuCN, Zn(CN)₂ oder (R⁴)₄N, wobei (R⁴)₄ vier Gruppen anzeigt, welche gleich oder unterschiedlich sein können und ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigen oder verzweigkettigen Alkylen, in Gegenwart eines Palladiumkatalysators und einer katalytischen Menge Cu⁺ oder Zn²⁺ oder mit Zn(CN)₂ in Gegenwart eines Palladiumkatalysators.

Die Cyanidquelle wird in stöchiometrischer Menge oder im Überschuss verwendet, vorteilhafterweise werden 1–2 Equivalente pro Equivalent-Ausgangsmaterial verwendet. R₄N⁺ kann geeigneterweise 55 (Bu)₄N⁺ sein. Die Cyanidverbindung ist vorteilhaft NaCN oder KCN oder Zn(CN)₂.

Der Palladiumkatalysator kann jeder geeignete Pd(0) oder Pd(II) enthaltende Katalysator sein, wie Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₂Cl₂, etc. Der Pd-Katalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 1:10, vorteilhaft 2–6, am vorteilhaftesten ungefähr 4–5 Mol% verwendet.

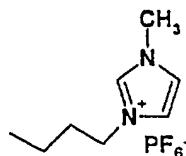
Katalytische Mengen von Cu⁺ und Zn²⁺ bedeutet sub-stöchiometrische Mengen wie 0,1–5%, vorteilhaft 1–3%. Geeigneterweise wird ungefähr ½-Equivalent pro Equivalent Pd verwendet. Jede geeignete 60

Quelle von Cu^+ und Zn^{2+} kann verwendet werden. Cu^+ wird vorteilhaft in der Form von CuI verwendet und Zn^{2+} wird geeigneterweise als das $Zn(CN)_2$ -Salz verwendet.

Wenn Z gleich Br oder I ist, kann die Konversion zu einer Cyanogruppe auch mittels Reaktion mit $Cu(CN)$ ohne Katalysator ausgeführt werden.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Reaktion in einer ionischen Flüssigkeit der allgemeinen Formel $(R^5)_4N^+$, X^- , durchgeführt, worin R^5 Alkylgruppen sind oder zwei der R^5 -Gruppen bilden zusammen einen Ring und X^- ist das Gegenion. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt $(R^5)_4N^+X^-$

10



15

dar.

In einem anderen speziellen Aspekt wird die Reaktion mit apolaren Lösungsmitteln wie Benzol, Xylool, oder Mesithylen und unter dem Einfluss von Mikrowellen mittels z.B. Synthewave 1000TM von Prolabo durchgeführt. In einem speziellen Aspekt wird die Reaktion ohne zugefügtes Lösungsmittel ausgeführt.

Die Temperaturbereiche sind von den Reaktionstypen abhängig. Falls kein Katalysator vorhanden ist, sind die bevorzugten Temperaturen im Bereich von 100–200°C. Wenn die Reaktion jedoch unter dem Einfluss von Mikrowellen ausgeführt wird, kann die Temperatur der Reaktionslösung bis über 300°C ansteigen. Vorteilhaftere Temperaturbereiche sind zwischen 120–170°C. Der vorteilhafteste Bereich ist 130–150°C. Falls Katalysator vorhanden ist, ist der bevorzugte Temperaturbereich zwischen 0–100°C. Vorteilhafte sind Temperaturbereiche von 40–90°C. Am bevorzugtesten sind Temperaturbereiche zwischen 60–90°C.

Andere Reaktionsbedingungen, Lösungsmittel, etc. sind herkömmliche Bedingungen für solche Reaktionen und können leicht durch eine Fachperson bestimmt werden.

Wenn Z gleich Chlor oder Brom ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe auch mittels Reaktion mit einer Cyanidquelle, z.B. KCN , $NaCN$, $CuCN$, $Zn(CN)_2$ oder $(R^4)_4N\text{CN}$, wobei $(R^4)_4$ vier Gruppen anzeigt, welche gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus Wasserstoff und geradkettigen oder verzweigtkettigen Alkylen, in Gegenwart eines Nickelkatalysators durchgeführt werden.

Der Nickelkatalysator kann jeder geeignete $Ni(0)$ oder $Ni(II)$ enthaltende Komplex sein, welcher als Katalysator wirkt, wie $Ni(PPh_3)_3$, (σ -Aryl)- $Ni(PPh_3)_2Cl$, etc. Die Nickelkatalysatoren und ihre Herstellungen sind in WO 96/11 906, EP-A-613 720 oder EP-A-384 392 beschrieben.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge Cu^+ oder Zn^{2+} durchgeführt.

In einer speziell bevorzugten Ausführungsform wird ein Nickel(0)komplex in situ vor der Cyanisationsreaktion durch Reduktion eines Nickel(II)vorläufers, wie $NiCl_2$ oder $NiBr_2$, mittels eines Metalls wie Zink, Magnesium oder Mangan in Gegenwart eines Komplexligandüberschusses, bevorzugt Triphenylphosphin, hergestellt.

Der Nickelkatalysator wird geeigneterweise in einer Menge von 0,5–10, vorteilhafter 2–6, am vorteilhaftesten ungefähr 4–5 Mol% verwendet.

Katalytische Mengen von Cu^+ bzw. Zn^{2+} meint sub-stöchiometrische Mengen wie 0,5–5, vorteilhafter 1–3%. Jede geeignete Quelle von Cu^+ und Zn^{2+} kann verwendet werden. Kupfer wird vorteilhaft in der Form von CuI verwendet, Zn^{2+} wird geeigneterweise als das $Zn(CN)_2$ Salz verwendet oder in situ durch Reduktion von Nickel(II)verbindungen unter Verwendung von Zink hergestellt.

Die Nickelkatalysatoren, d.h. $Ni(0)$, $Pd(0)$ oder $Pd(II)$, sind Katalysatoren, wie durch Sakakibara et al. in Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985–1990 (1988), beschrieben. Bevorzugte Katalysatoren sind $Ni(PPh_3)_3$ oder $Pd(PPh_3)_4$ oder $Pd(PPh_3)_2Cl_2$.

Die Reaktionen können in jedem geeigneten Lösungsmittel, wie in Sakakibara et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985–1990 (1988), beschrieben, durchgeführt werden. Vorteilhafte Lösungsmittel sind Acetonitril, Ethylacetat, THF, DMF oder NMP.

Wenn Z gleich CHO ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe mittels Konversion der Formylgruppe zu einer Oxim- oder ähnlichen Gruppe mittels Reaktion mit einem Reagens $R^6\text{-V-NH}_2$, worin R^6 Wasserstoff, gegebenenfalls substituierter Alkyl, Aryl oder Heteroaryl ist, und V gleich O, N oder S ist, gefolgt von Dehydratisierungsmittel, z.B. Thionylchlorid, Essigsaureanhydrid/Pyridin, Pyridin/HCl oder Phosphorpentachlorid, erfolgen. Bevorzugte Reagenzien: $R^6\text{-V-NH}_2$ sind Hydroxylamin und Verbindungen, worin R^6 Alkyl oder Aryl ist und V gleich N oder O ist.

Wenn Z gleich -COOH ist, kann die Überführung in eine Cyanogruppe via das entsprechende Säurechlorid, Ester oder Amid durchgeführt werden.

Das Säurechlorid wird geeigneterweise erhalten mittels Behandlung der Säure mit $POCl_3$, PCl_5 oder $SOCl_2$, rein oder in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol oder Toluol umfassend eine katalytische

- Menge von N,N-Dimethylformamid. Der Ester wird mittels Behandlung der Säure mit einem Alkohol, in Gegenwart einer Säure, vorteilhaft einer Mineralsäure oder einer Lewis-Säure wie HCl, H₂SO₄, POCl₃, PCls oder SOCl₂ erhalten. Alternativ kann der Ester aus dem Säurechlorid erhalten werden, mittels Reaktion mit einem Alkohol. Der Ester oder das Säurechlorid wird dann zu einem Amid umgesetzt oder mittels Amidierung mit Ammoniak oder einem Alkylamin, vorteilhaft t-Butylamin.
- 5 Die Überführung in ein Amid kann auch mittels Reaktion des Esters mit Ammoniak oder einem Alkylamin unter Druck und Erwärmung erhalten werden.
- Die Amidgruppe wird dann mittels Dehydratation zu einer Cyanogruppe konvertiert. Das Dehydratationsmittel kann jedes geeignete Dehydratationsmittel sein und das optimale Mittel kann leicht von einem Fachmann bestimmt werden. Beispiele geeigneter Dehydratationsmittel sind SOCl₂, POCl₃ und PCls, bevorzugt SOCl₂.
- 10 In einer speziell bevorzugten Ausführungsform wird die Carbonsäure mit einem Alkohol, vorteilhaft Ethanol, in Gegenwart von POCl₃ reagiert, um den entsprechenden Ester zu erhalten, welcher dann mit Ammoniak umgesetzt wird, was das entsprechende Amid ergibt, welches wiederum mit SOCl₂ in Toluol umfassend eine katalytische Menge von N,N-Dimethylformamid reagiert wird.
- 15 Alternativ kann eine Verbindung, in der Z gleich -COOH ist mit Chlorsulfonylisocyanat reagiert werden, um das Nitril zu bilden oder sie kann mit einem Dehydratationsmittel und einem Sulfonamid behandelt werden.
- 20 Wenn Z gleich -NHR¹ ist, mit R¹ = Wasserstoff, wird die Überführung in Cyano vorteilhaft mittels Diazotierung, gefolgt von der Reaktion mit CN- ausgeführt. Am vorteilhaftesten werden NaNO₂ und CuCN und/oder NaCN verwendet. Wenn R¹ Alkylcarbonyl ist, wird es anfänglich einer Hydrolyse unterzogen. Dadurch wird die entsprechende Verbindung erhalten, worin R¹ Wasserstoff ist, welche wie oben beschrieben konvertiert wird. Die Hydrolyse kann entweder in saurem oder basischem Umfeld durchgeführt werden.
- 25 Verbindungen der Formel (II) können, wie in DE 2 657 013, WO 00/11 926 und WO 00/13 648, WO 98/19 513, WO 98/19 512 und WO 99/00 548 beschrieben, hergestellt werden.
- In allen Teilen dieses Dokumentes mit Ansprüchen meint Halogen Chlor, Brom oder Jod.
- Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf verzweigt-kettige oder unverzweigte Alkylgruppen wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, 2-Methyl-2-propyl, und 2-Methyl-1-propyl.
- 30 Der Begriff Aryl bezieht sich auf carbocyclische aromatische Gruppen, insbesondere Phenyl. Aralkyl bezieht sich auf eine Arylalkylgruppe, worin Aryl und Alkyl wie oben definiert sind. Die Aryl und Aralkylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein, z.B. mit Alkylgruppen, welche zum Beispiel Tolyl bilden.
- 35 Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung können auf jedem geeigneten Weg und in jeder geeigneten Form verabreicht werden, z.B. oral in der Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern oder Sirups, oder parenteral in Form üblicher steriler Lösungen für die Injektion. Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung oral verabreicht.
- 40 Die pharmazeutischen Formulierungen der Erfindung können mittels konventioneller Verfahren des Standes der Technik hergestellt werden. Beispielsweise können Tabletten durch Mischen des Wirkstoffes mit üblichen Hilfsmitteln und/oder Verdünnungsmitteln und anschliessendem Komprimieren der Mischung in einer üblichen Tablettierungsmaschine hergestellt werden. Beispiele für Hilfsmstoffe und Verdünnungsmittel umfassen: Maisstärke, Kartoffelstärke, Talc, Magnesiumstearat, Gelatine, Lactose, Gummim und Ähnliches. Irgendwelche anderen Hilfsmstoffe oder farbgebende Additive, Aromen, Konservierungsmittel etc. können verwendet werden, vorausgesetzt, dass sie mit den Wirkstoffen verträglich sind.
- 45 Insbesondere können die Formulierungen gemäss der Erfindung hergestellt werden durch direktes Komprimieren von Citalopram in Mischungen mit herkömmlichen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln. Alternativ kann ein nasses Granulat oder ein Schmelzgranulat von Citalopram, gegebenenfalls in Mischung mit konventionellen Hilfsmitteln oder Verdünnungsmitteln zum Pressen von Tabletten verwendet werden.
- 50 Injektionslösungen können hergestellt werden mittels Lösen des aktiven Bestandteils und möglicher Zusatzstoffe in einem Teil des Injektionslösungsmittels, vorteilhaft steriles Wasser, Einstellen der Lösung auf das gewünschte Volumen, Sterilisation der Lösung und Abfüllen in geeignete Ampullen oder Fläschchen. Jedes herkömmliche Additiv, das im Fachgebiet verwendet wird, kann zugegeben werden wie Toxinitätsmittel, Konservierungsstoffe, Antioxidantien etc.
- 55 Gemäss der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, dass die Base von Citalopram kristallin ist mit stabilen und hübsch weissen Kristallen und es wurde auch gefunden, dass die Base leicht in hochreiner Form kristallisiert werden kann. So wurde z.B. mehr als 99,8% w/w reine Citaloprambase mittels Kristallisation aus bis zu 95% reinem Hydrobromid ohne weitere Reinigung erhalten. Demgemäss wurde gefunden, dass das Verfahren der Erfindung zur Herstellung von Salzen von Citalopram die Salze als hochreine Produkte mit pharmazeutisch annehmbarer Qualität ergibt. Folglich kann die Ausbeute während der Herstellung von Citalopram merklich verbessert werden.
- 60 Schliesslich wurde gefunden, dass die kristalline Citaloprambase in sehr gute und stabile feste Formulierungen mit guten Freisetzungseigenschaften formuliert werden kann.
- Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele dargestellt.

Beispiel 1

Kristallisation von R,S-Citalopram als freie Base

5 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril

10 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydrobenzofuran-5-carbonitril hydrobromid (101 g, 0,25 mol), hergestellt aus 1-(3-Dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofuranbromid, wird in Wasser (500 ml) und Toluol (500 ml) suspendiert. NaOH (60 ml, 5N (aq)) wird zugegeben und die Mischung (pH > 10) wird für 15 Min. gerührt, bevor die Phasen getrennt werden. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen und durch ein Kissen oder eine Filterhilfe filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum entfernt und die Titelverbindung wird als ein Öl erhalten. n-Heptan (400 ml) wird zugegeben und die Mischung wird auf 70°C erhitzt. Beim Abkühlen bilden sich Kristalle. Die weissen Kristalle der Titelverbindung werden abfiltriert und bei Umgebungstemperatur über Nacht unter Vakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 75,4 g (93%). DSC (Beginn, offene Kapsel): 91.3–91.8°C DSC (Beginn, geschlossene Kapsel): 92.8°C. Reinheit: (> 99.8% (Signalfläche)).

Anal. berechnet für $C_{20}H_{21}N_2F_1O_1$: C, 74.04; H, 6.54; N, 8.64.

Gefunden: C, 74.01; H, 6.49; N, 8.59

20 1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz): 1.21 (1H, m), 1.29 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.09–2.23 (4H, m), 5.15 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.22 (1H, d J = 12.5 Hz), 7.16 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.60 (2H, dt, J = 8.5 Hz, J = 1.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s). ^{13}C -NMR (DMSO-d6), 125 MHz): 21.8, 38.3, 45.0, 58.8, 71.0, 90.7, 110.5, 115.1 (d, J = 22 Hz), 118.8, 123.1, 125.1, 127.0 (d, J = 8 Hz), 132.0, 140.0 (d, J = 3 Hz), 140.5, 149.5, 161.3 (d, J = 245 Hz).

25 Beispiel 2

30 a) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Das Toluol wird abgedampft und die erhaltene Citaloprambase wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Die hoch reine freie Base von Citalopram wird durch Kühlen ausgefällt.

35 b) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Das Toluol wird abgedampft und die erhaltene Citaloprambase wird in Methanol gelöst. Die Mischung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert und das Lösungsmittel wird verdampft. Die gereinigte freie Base wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Dann wird die hoch reine freie Base von Citalopram durch Kühlen ausgefällt.

40 c) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird mit Kiesel säuregel behandelt, das Toluol wird verdampft und die erhaltene Citaloprambase wird bei erhöhter Temperatur in n-Heptan gelöst. Die hoch reine freie Base von Citalopram wird durch Kühlen ausgefällt.

45 d) Eine ungereinigte Mischung von Citalopram und Schwefelsäure wird durch Zugabe von NaOH basisch gemacht und die Citaloprambase wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird mit Kiesel säuregel behandelt, das Toluol wird verdampft und die erhaltene Citaloprambase wird in Methanol gelöst. Die Mischung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert und das Lösungsmittel wird verdampft. Die gereinigte freie Base wird in n-Heptan bei erhöhter Temperatur gelöst. Darin wird die äusserst reine freie Base von Citalopram durch Kühlen ausgefällt.

Beispiel 3

50 Nassgranulation und Zubereitung von Tabletten

55 Die Ansatzgrösse war 200 g und die Granulation wurde in einem Kleinlaborhochschermixer (Micromixer) durchgeführt. Citaloprambase wurde durch eine Siebapertur von 0.3 mm gesiebt. Die Bestandteile der intragraniularen Phase (1–4 Tabelle 1) wurden bei 600 rpm (Umdrehungen/Minute) gemischt. 25 ml gereinigten Wassers (5) wurde in 30 Sek. zugegeben und die Granulation wurde nach einer Gesamtverfahrenszeit von 3 Min. beendet. Das Granulat wurde durch eine Siebapertur von 0.7 mm nass gesiebt und bei 40°C in 30 Minuten bis zur relativen Gleichgewichtsfeuchte von 32% getrocknet. Das getrocknete Granulat wurde schliesslich durch eine Siebapertur von 0.7 mm gesiebt.

60 Das getrocknete Granulat wurde für 3 Minuten mit der extragraniularen Phase (6–7) in einem Turbulenzer gemischt und schliesslich mit dem Schmiermittel (8) für 30 Sek gemischt.

Tabelle 1. Zusammensetzung der Tabletten

Materialien	%
1 Citalopram (Base)	16.00
2 Kollidon VA 64	2.32
3 Laktose 350 Masche	38.98
4 Maisstärke	20.00
5 Gereinigtes Wasser	25
6 Avivel PH 200 (Mikrokristalline Zellulose)	20.00
7 Ac-Di-Sol (Carboxymethylzellulose, Croscarmelose)	2.00
8 Magnesiumstearat	0.7

Tabletten wurden in einer Einzelstempeltabletterungsmaschine Korsch EKO hergestellt. Die Merkmale der Tabletten sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2. Tablettenmerkmale

Parameter	Werte
Tablettenstärke, mg	20
nominelles Tablettengewicht, mg	125
Tablettendurchmesser, mm	7
Tablettengestalt	Filmbeschichtung (special domed)
Durchschnittliche Zerfallszeit, Min.	1.77
Durchschnittliche Zermahlstärke, N	69.1
Durchschnittliches Tablettengewicht	125.4
RSD Tablettengewicht, %	0.42
Zerreißlichkeit, %	0.3

Die hergestellten Tabletten hatten zufriedenstellende technische Eigenschaften.

Beispiel 4

Schmelzgranulierung

Die Ansatzgrösse war 200 g. Citaloprambase wurde durch eine Siebapertur von 0.3 mm gesiebt. Die Granulierung wurde in einem Kleinlaborhochschermixer (Micromixer) durchgeführt.

Die Bestandteile der intragranalaren Phase (1-3, Tabelle 3) wurden bei 1200 rpm gemischt. Die Manteltemperatur betrug 80°C. Das Granulationsverfahren wurde nach 3.5 Min. beendet. Das Granulat wurde durch eine Siebapertur von 1.0 mm gesiebt und mit der extragranalaren Phase (4, 5) während 3 Min. gemischt und mit dem Schmiermittel (6) während 30 Sek.

Tabelle 3. Zusammensetzung der Tablette

Materialien	%
1 Citalopram (Base)	16.00
2 Polyethylenglykol 6000	9.14
3 Laktose 350 mesh	38.98
4 Avicel PH 200 (Mikrokristalline Zellulose)	30.00
5 Kollidon CL (Kreuzvernetztes Povidon)	4.00
6 Magnesiumstearat	0.7

Tabletten wurden in einer Einzelstempeltabletterungsmaschine Korsch EKO hergestellt. Die Merkmale der Tabletten sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4. Tablettencharakteristika

5	Parameter	Werte
Tablettenstärke, mg	20	
nominelles Tabletengewicht, mg	125	
10 Tablettdurchmesser, mm	7	
Tablettengestalt	Filmbeschichtung ("special doomed")	
Durchschnittliche Zerfallszeit, min	1.0	
15 Durchschnittliche Zermahlstärke, N	55.5	
Durchschnittliches Tabletengewicht, mg	125.6	
RSD Tabletengewicht, mg	0.5	
20 Zerreiblichkeit, %	0.4	

Die hergestellten Tabletten hatten befriedigende technische Eigenschaften.

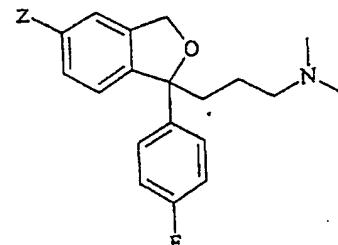
Patentansprüche

- 25 1. Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase freigesetzt und in kristalliner Form ausgefällt und dann in eines ihrer Salze überführt wird.
2. Verfahren gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die ausgefällte Citaloprambase vor
Überführung in eines ihrer Salze einmal oder mehrere Male umkristallisiert wird.
30 3. Das Verfahren zur Herstellung eines Salzes von Citalopram gemäss Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Base von Citalopram aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung von Citalopram freigesetzt wird.
4. Ein Verfahren zur Herstellung von Citaloprambase oder eines Salzes von Citalopram, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere Verunreinigungen der Formel

35

40

45



50

(II)

55

- worin Z gleich Halogen, $-O-SO_2-(CF_2)_n-CF_3$ mit $n = 0-8$, $-CHO$, $-NHR^1$, $COOR^2$, $CONR^2R^3$, ist, wobei R^2 und R^3 ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, gegebenenfalls substituiertem Aryl oder Aralkyl und R^1 Wasserstoff oder Alkylcarbonyl ist; aus einer ungereinigten Mischung von Citalopram oder aus einem ungereinigten Salz von Citalopram mittels Ausfällung der Citaloprambase in kristalliner Form entfernt werden.
60 5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die ausgefällte Base ein- oder mehrmalig umkristallisiert und/oder in eines ihrer Salze überführt wird.
6. Das Verfahren gemäss Anspruch 4 oder 5, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram, welche die Verbindung der Formel II als Verunreinigung enthält, hergestellt wird, indem eine Verbindung der Formel II einer Cyanidaustauschreaktion mit einer Cyanidquelle unterzogen wird.

65

7. Das Verfahren gemäss Anspruch 4, worin Z gleich Halogen ist, insbesondere Bromid oder Chlorid.
8. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram einer anfänglichen Reinigung unterzogen wird, bevor die Base von Citalopram in kristalliner Form ausgefällt wird.
- 5 9. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, worin die ungereinigte Mischung von Citalopram einer anfänglichen Reinigung unterzogen wird, bevor ein ungereinigtes Salz aus dieser ungereinigten Mischung gebildet wird.
- 10 10. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 4 bis 9, worin die Base von Citalopram aus einem ungereinigten Salz oder einer ungereinigten Mischung von Citalopram mittels Behandlung mit einer Base freigesetzt wird.
- 11 11. Das Verfahren gemäss Anspruch 10, worin die freigesetzte Base einer weiteren Reinigung unterzogen wird, bevor die Base in kristalliner Form ausgefällt wird.
- 12 12. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Citaloprambase ins Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram überführt wird.
- 15 13. Das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass das ungereinigte Salz ein Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Oxalat-, Phosphat- oder Nitratsalz ist.
14. Das Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das ungereinigte Salz ein Sulfat-, Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz ist.
- 15 15. Die kristalline Base von Citalopram oder ein Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram, hergestellt mittels des Verfahrens gemäss einem der Ansprüche 1-14.
- 20 16. Die Base, das Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Reinheit von mehr als 99.8% w/w hat.
17. Die Base, das Hydrobromid oder Hydrochloridsalz gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Reinheit von mehr als 99.9% w/w hat.
- 25 18. Eine pharmazeutische Mischung, enthaltend das Hydrobromid- oder Hydrochloridsalz von Citalopram gemäss einem der Ansprüche 15 bis 17 oder die kristalline Base von Citalopram.
19. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 18, welche eine Tablette ist, die mittels
- 30 a) direktem Komprimieren von Citalopram; oder
b) mittels Komprimieren eines nassen Granulates von Citalopram oder
c) mittels Komprimieren eines Schmelzgränulats von Citalopram,
hergestellt wird.
20. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 19, worin das Citalopram in Mischung mit pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen vorliegt.
- 35 21. Die pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Razemat der Citaloprambase, des Citalopramhydrochlorids oder des Citalopramhydrobromids enthält.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.